

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/22732>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

PIJNBESTRIJDING

Opiaten met gereguleerde afgifte



Pijn behoort tot het domein van de verpleging. ⁽¹⁾ Daarom is het voor verpleegkundigen zinvol op de hoogte te zijn van ontwikkelingen op het gebied van pijnmedicatie. Sinds kort zijn twee 'nieuwe' analgetica op de Nederlandse markt geïntroduceerd. Maar eerst komen enkele algemene principes van medicamenteuze pijnbestrijding aan bod.

Voor de medicamenteuze pijnbehandeling ⁽²⁾ heeft de arts drie groepen pijnstillers (analgetica) tot zijn beschikking: paracetamol, NSAID's (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs) en opiaten. Daarnaast kunnen co-analgetica worden voorgeschreven. Co-analgetica zijn medicamenten die de prikkelbaarheid van de zenuwcel en de gewaarwording van de pijn in het centrale zenuwstelsel dempen. De co-analgetica zijn vooral effectief bij neuropathische pijn: pijn die ontstaat door abnormale prikkeling van het zenuwweefsel. Corticosteroiden en bepaalde antidepressiva en anti-epileptica zijn hiervoor bruikbaar. Daarnaast is het soms mogelijk om met lokaal werkende analgetica of door een zenuwblokkade de geleiding van de pijn prikkel te onderbreken.

Analgetica kennen veel toedieningsvormen. De meest eenvoudige vormen zijn de orale en de rectale. Hierbij wordt het analgeticum opgenomen via respectievelijk het maag-darmkanaal en via het slijmvlies van het rectum. Daarnaast is er tegenwoordig de mogelijkheid tot transdermale toediening

van fentanyl, waarbij het analgeticum via de huid in de bloedbaan wordt opgenomen.

Een andere manier om analgetica te geven is parenteraal. Door injectie of infusie in het subcutane weefsel, in het spierweefsel (intramusculair) of in de aderen (intraveneus) komt de pijnmedicatie in de bloedbaan terecht.

De meest invasieve manier tot slot, is de spinale toedieningsweg: hierbij worden opiaten in de epidurale of in de intrathecale (ruimte tussen de ruggemergsvliezen) ruimte toegediend.

Combinatie van pijnstillers

Er zijn verschillende pijnstillers voor verschillende soorten pijn. Bij veel patiënten schrijft de arts een combinatie voor om de pijn doeltreffend te bestrijden.

Casus

De heer Martens heeft prostaatkanker, die is uitgezaaid in het botweefsel en de lever. Er is ook een uitzaaiing die doorgroeit in het zenuwweefsel bij het ruggemerg. Bovendien heeft hij regelmatig last van spier-

MEDICATIETROUW

pijn als gevolg van beperkte mobiliteit.

Deze patiënt krijgt een combinatie van pijnstillers. De continue viscerale pijn in de lever en de spierpijn reageren goed op opiaten (bijvoorbeeld morfine-sulfaat met gereguleerde afgifte) die voornamelijk op het centrale zenuwstelsel inwerken. Opiaten worden in combinatie met paracetamol gebruikt, waardoor vooral de pijngeleiding in de perifere zenuwen wordt beïnvloed. Van pijn door botmetastasen is bekend dat morfine niet veel effect heeft; voor deze pijn wordt meestal een NSAID (bijvoorbeeld naproxen, nabumeton, ibuprofen, diclofenac) voorgeschreven. Ook pijn door beschadiging van het zenuwweefsel (neurogene pijn) reageert minder goed op opiaten. Hiervoor krijgt de patiënt medicijnen die de pijngewaarwording in de hersenen dempen (bijvoorbeeld amitriptyline en carbamazepine). Bij een plotselinge toename of aanval van pijn mag de patiënt een extra dosering morfinedrank gebruiken.

De medicatie van de heer Martens ziet er dan als volgt uit:

- morfine-retard 2 x 120 mg
- paracetamol 4 x 1000 mg (suppositorium)
- naproxen (tablet) 2 x 500 mg
- amitriptyline (tablet) 3 x 100 mg
- carbamazepine (tablet) 1 x 25 mg voor de nacht
- morfinedrank 1 mg/ml tot max. 4 x daags 10 ml bij doorbraakpijn
- profylactische laxantia: lactitol (sachet) 2 x 10 mg
- laxantia: sennoside-stroop 10 ml bij obstipatie

Bijwerkingen

Helaas hebben de meeste pijnstillers bijwerkingen. Paracetamol het minst en daarom is dit middel de eerste keuze in alle situaties waarin het voldoende pijnstilling teweeg brengt.

Alle analgetica uit de groep van de NSAID's kunnen leiden tot beschadiging van het maag-darmslijmvlies en tot vermindering van de nierfunctie. Bloedingen en perforaties van de maag treden bij 2-4% van de mensen op die een jaar met een NSAID behandeld zijn. Bij 10-50% van de langdurige gebruikers van NSAID's kunnen ulcera of gastritis ontstaan. Welke patiënten worden getroffen door deze complicaties van NSAID's kan moeilijk worden voorspeld. Ter bescherming tegen de werking van NSAID's op het slijmvlies van de maag

Het bevorderen van de medicatietrouw behoort tot het competentiegebied van verpleegkundigen. Goede voorlichting aan de patiënt over de werking en het gebruik van pijnstillers bevordert medicatietrouw. Steeds weer blijken patiënten af te zien van het innemen van weer een pijnstiller als ze op dat moment geen pijn ervaren. Patiënten moeten begrijpen dat het gebruik van pijnstillers 'op de klok' het beste effect geeft bij continue pijn. Als pijnmedicatie is voorgeschreven bij een aanval van pijn, dan moet de patiënt niet wachten tot de pijn heel erg is, maar de pijnstiller bij de eerste tekenen van zo'n aanval innemen. Het meegeven van een medicatie-

kan als ulcus-profylaxe een slijmvliesbeschermend middel worden gebruikt (H_2 -receptorblokkerende antihistaminica, zoals cimetidine, famotidine of ranitidine). Dit voorkomt echter niet de andere systemische bijwerkingen van NSAID's. Waakzaamheid van verpleegkundigen en artsen is dus geboden.

Bij opioïden is de kans op obstipatie en de onterechte angst voor verslaving, gewenning en ademhalingsdepressie reden voor overdreven voorzichtigheid. Obstipatie moet bij gebruik van opiaten altijd profylactisch worden behandeld met laxantia die het uitdrogen van de faeces voorkomen (osmotisch werkende laxantia die het vocht vasthouden in het darmlumen: lactitol, lactulose, magnesiumcitraat, magnesiumsulfaat en natriumsulfaat). Treedt ondanks deze profylaxe toch obstipatie op, dan is gebruik van orale of rectale laxantia die de defaecatiereflex opwekken geïndiceerd. Verslaving, gewenning en ademhalingsdepressie treden niet op als de opiaten worden gebruikt voor de bestrijding van pijn en de dosering nauwgezet is afgestemd op de pijnbeleving van de patiënt.

Vooroordelen over de bijwerkingen van opiaten zijn, ondanks de goede voorlichting op dit gebied, nog steeds aanwezig bij artsen, verpleegkundigen en het publiek. Uit vele onderzoeken is gebleken dat artsen, ook bij kankerpatiënten, te voorzichtig zijn in het voorschrijven en dat verpleegkundigen te terughoudend zijn in het toedienen van opiaten. Bovendien leeft bij patiënten en het grote publiek de hardnekkige overtuiging dat opiaten veel bijwerkingen hebben en alleen in de terminale fase van het ziekteproces worden voorgeschreven.

Andere bijwerkingen van opiaten - zoals misselijkheid, braken, ademhalingsremming, sufheid, hallucinatie en jeuk - treden

schema is een goede manier om de patiënt te helpen bij het trouw innemen van zijn pijnstillers.

Soms zal de patiënt de pijnmedicatie niet gebruiken omdat hij last heeft van bijwerkingen en bijvoorbeeld misselijk of suf wordt. Ga in dat geval na of die bijwerkingen mogelijk van tijdelijke aard zijn en of de patiënt het kan opbrengen deze tijdelijk te accepteren. Overleg anders met de arts over mogelijk andere medicatie of een andere toedieningsvorm met minder of geen bijwerkingen. Bij het evalueren van het effect van pijnmedicatie is het eveneens belangrijk om na te gaan of er bijwerkingen optreden.

in een aantal gevallen op, maar zijn vaak van tijdelijke aard.

Kapanol®

In 1995 werd Kapanol® in Nederland geïntroduceerd. Het is een morfine-preparaat dat wordt geleverd in capsules met gereguleerde afgifte van 20, 50 en 100 mg. De capsule bevat witte tot lichtbruine korrels die zorgen voor de vertraagde afgifte van de morfine. Het speciale van deze korrels is dat zij de morfine trager loslaten dan bij tabletten met gereguleerde afgifte het geval is. Op grond van de gereguleerde werking van de korrels is het zelfs mogelijk om de totale 24-uurs dosering in éénmaal in te nemen, zonder dat dit aanleiding is tot grotere schommelingen in de plasmaconcentratie. In afwachting van verdere studies wordt de eenmaaldaagse dosering in Nederland nog niet toegepast.

Volgens de fabrikant zouden bij gebruik van deze nieuwe pijnstiller minder bijwerkingen kunnen optreden en patiënten minder vaak last hebben van doorbraakpijn (pijn die als het ware door de pijnstillende grens van het analgeticum heen breekt). Dit is echter nog niet wetenschappelijk aangetoond.

• **Dosering** De aanvangsdosering per 24 uur van morfine met gereguleerde afgifte (capsules of tabletten) is gelijk aan de 24-uurs dosering van 'gewone' morfine. Is de morfinebehoefte van de patiënt bijvoorbeeld 100 mg morfine per dag, dan krijgt hij 2 dd 50 mg morfine met vertraagde afgifte voorgeschreven. Het is raadzaam om de morfinebehoefte per 24 uur van de patiënt eerst vast te stellen met morfinedrank FNA (1 mg/ml). Is deze morfinebehoefte eenmaal vastgesteld, dan kan de drank worden vervangen door een morfine-preparaat met gereguleerde afgifte. Na de eerste gift morfine met gereguleerde afgifte wordt de gewenste plasmaconcentratie pas na 12 tot 20 uur be- »

reikt. Deze periode kan worden overbrugd door het blijven toedienen van morfinedrank op geleide van de pijn.

Het is een nadeel dat Kapanol® alleen in capsules van 20 mg, 50 mg en 100 mg beschikbaar is. Hierdoor is het verhogen van de dosering alleen mogelijk in stappen van 20 mg.

Wel kunnen door de apotheek capsules met een afwijkende sterkte worden gemaakt, maar dat vereist tijd voor overleg en bereiding die in de praktijk niet vaak aanwezig is. Ook is het soms nodig dat de patiënt meerdere capsules inneemt en dat is voor sommige patiënten een belasting.

• **Toediening en waardering.** Omdat de korrels zelf verantwoordelijk zijn voor de gereguleerde afgifte - dus niet de capsule die de korrels samenhoudt - is het toegestaan de capsule te openen en de korrels in vloeibaar voedsel of koude drank te strooien (de korrels niet beschadigen of oplossen!). Ook is toediening via een maagsonde mogelijk. In de praktijk blijkt dat de korrels soms verstopping van de maagsonde veroorzaken. Als een sonde wordt gebruikt met een minimale doorsnede van 16 french en een distaal open uiteinde wordt verstopping voorkomen. Het is nog niet uitgezocht of Kapanol® rectaal kan worden toegediend, zoals MS Contin®.

Capsules blijken even effectief te zijn als tabletten met gereguleerde afgifte van morfine. (3) De waardering van patiënten pakt echter uit in het voordeel van de capsules. De prijs van Kapanol® per 24 uur is ongeveer gelijk aan die van MS Contin® (gemiddelde dagdosis van 100 mg gedurende 30 dagen kost f 163,- [KNMP-taxe, maart 1996]) en Noceptin® (gemiddelde dagdosis van 100 mg gedurende 30 dagen kost f 152,- [KNMP-taxe, maart 1996]).

Kapanol® is een oud middel (morfine) in een nieuw jasje (korrels in een capsule). In de verpleegkundige praktijk moet blijken of de korrels bij patiënten met slikproblemen beter voldoen dan tabletten.

Het informeren van patiënten, verpleegkundigen en artsen over de werking en bijwerkingen van medicijnen is van groot belang. De bijsluiter van Kapanol® bevat alleen de voorgeschreven informatie en zou wat betreft vorm en inhoud aantrekkelijker mogen zijn. Hopelijk wordt overzichtelijke informatie voor met name verpleegkundigen verspreid.

Of Kapanol® zich een speciale plaats zal verwerven in de bestrijding van chronische pijn, moet worden afgewacht. Hoe belangrijk die plaats zal zijn, hangt mede af van de

observaties van verpleegkundigen die dit medicament toedienen.

Pijnpleister met gereguleerde afgifte

Met de officiële introductie in Nederland op 1 april 1996 van de fentanylpleister (Durogesic® van Janssen-Cilag) lijkt een belangrijke stap te zijn gezet in de medicamenteuze behandeling van chronische pijn.

De pleister maakt de transdermale (door de huid) toediening van fentanyl - een synthetisch opiaat - mogelijk. Niet elke werkzame stof is geschikt voor transdermale toediening (4). Om de intacte huid te kunnen passeren en vervolgens door het bloed te kunnen worden opgenomen, moet een stof een aantal fysisch-chemische eigenschappen bezitten. Zo moet de stof een molecuulgewicht hebben van onder de 1000 en oplosbaar zijn in vet. Daarnaast mag de stof niet irriterend zijn voor de huid. Fentanyl heeft de benodigde fysisch-chemische eigenschappen voor transdermale toediening. Dit in tegenstelling tot het in water oplosbare morfine dat niet geschikt is voor toediening via de huid.

• **Dosering.** Durogesic® bestaat uit een pleister die op de huid wordt geplakt en gedurende 48 tot 72 uur een constante hoeveelheid fentanyl door de huid transporteert en aan de bloedcirculatie afgeeft. De pleister (zie illustratie) bestaat uit een afsluitende plastic laag en een semipermeabel membraan waartussen de fentanyl ligt opgeslagen. Op het semipermeabel membraan is een kleeflaag aangebracht die op de huid wordt geplakt.

Dat membraan beschikt over eigenschappen die de gereguleerde afgifte mogelijk maken. Dit betekent dat niet primair de eigenschappen van de huid de opname van de fentanyl bepalen. Desondanks is bekend dat bij een hogere huidtemperatuur - zoals bij koorts of het gebruik van een kruik in de nabijheid van de pleister - verhoogde plasmaspiegels van fentanyl worden bereikt en dat zou kunnen leiden tot overdosering.

De pleister is in vier sterkten beschikbaar: 25 microgram/uur, 50 microgram/uur, 75 microgram/uur en 100 microgram/uur. Voor doseringen boven de 100 microgram/uur kunnen meer pleisters worden gebruikt. Het verhogen van de dosering is in stapjes van 25 microgram/uur te realiseren. De pleisters worden geleverd in verpakkingen van 5 stuks. De grootte van de Durogesic®-pleister varieert, afhankelijk van de sterkte, van 10 tot 40 cm².

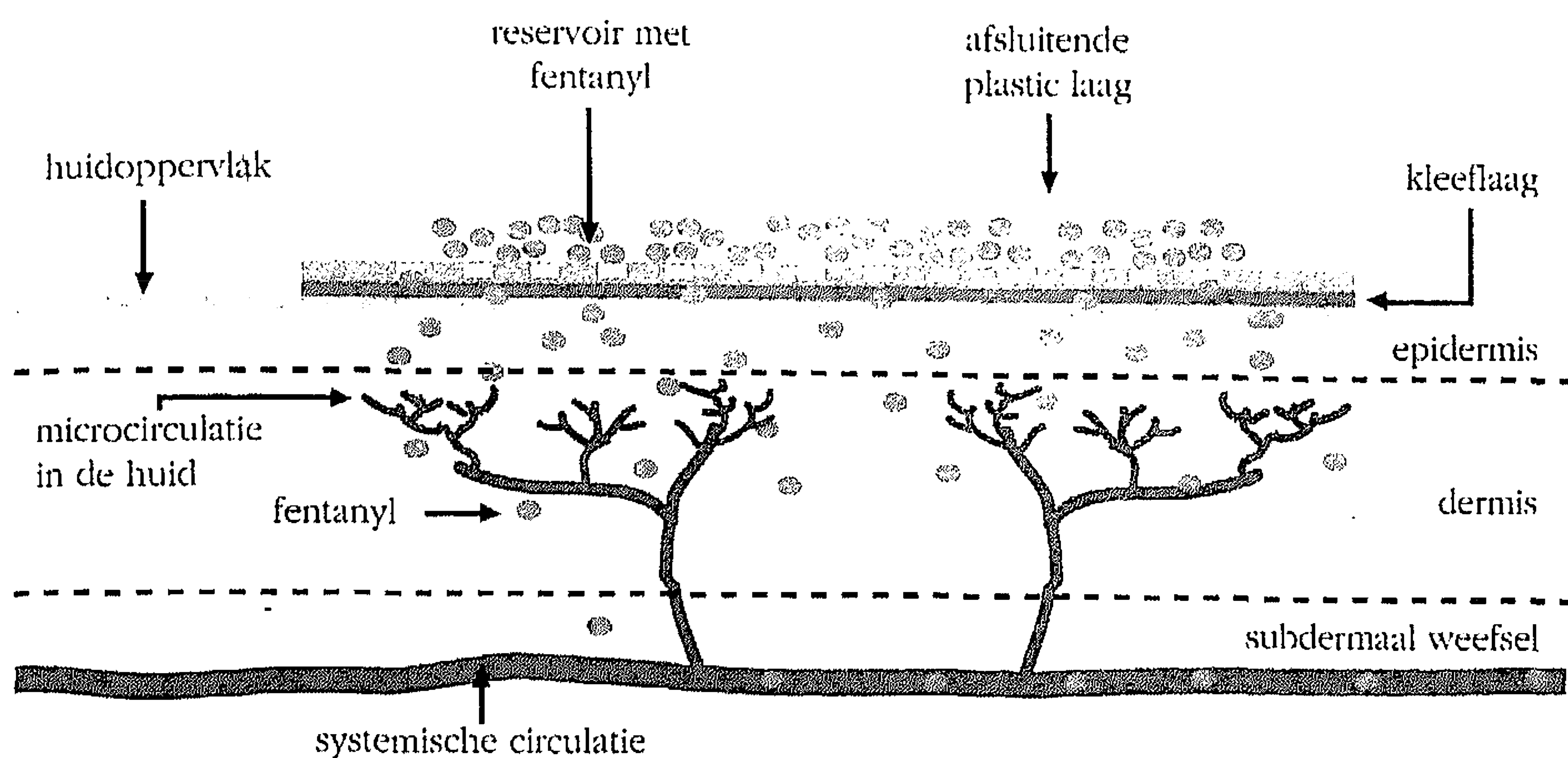
De fentanylpleister is eenvoudig aan te brengen op de intacte, bij voorkeur onbe-

haarde huid, op een plaats met een goede bloedcirculatie. Bij voorkeur infraclaviculair (onder het sleutelbeen) op de thorax of op de bovenarm. De huid moet schoon en droog zijn, maar mag niet worden geschoren of behandeld met een product zoals alcohol, dat de bloedvoorziening verhoogt. Bij het wisselen van de pleister is het beter de volgende pleister op een andere plaats aan te brengen om lokale huidreacties te voorkomen. Bij sommige patiënten laat de pleister spontaan los, bijvoorbeeld bij transpireren of als de huid sterk behaard is. Breng in dat geval een nieuwe pleister aan op een andere plaats. Ook is het toegestaan de pleister te fixeren met een semipermeabel folieverband of de randen vast te plakken met gewone hechtpleister.

• **Opbouwen plasmaspiegel.** Het duurt 12 tot 24 uur na het opplakken van de eerste pleister voordat een stabiele plasmaspiegel van fentanyl wordt bereikt. De eerste dag is dus aanvullende pijnmedicatie naast fentanyl nodig, bijvoorbeeld morfinedrank. Heeft de patiënt bijvoorbeeld oraal morfine voordat de pleister wordt toegepast, dan moet deze behandeling gedurende de eerste 12 tot 20 uur worden voortgezet. Bij het stoppen met Durogesic® moet de vervanging door andere opioïden geleidelijk gebeuren, omdat de fentanylspiegel in het bloed zeer geleidelijk afneemt (12 tot 20 uur).

Soms is het moeilijk om bij een patiënt bij wie de opiaatbehoefte nog niet bekend is, de pleister toe te passen. Daarom is het beter eerst de opiaatbehoefte per 24 uur te bepalen, bijvoorbeeld met morfinedrank op geleide van de pijn. Is de opiaatbehoefte per 24 uur vastgesteld dan kan met behulp van een omrekeningstabel de behoefte aan fentanyl worden berekend. Een fentanylpleister van 25 microgram/uur komt overeen met een morfinebehoefte van 90 mg/24 uur oraal of 30 mg/24 uur intraveneus. In de praktijk komen mensen bij wie de behoefte aan opiaten nog niet bekend is, meestal goed uit met de kleinste pleister van 25 microgram/uur. Bij onvoldoende pijnstilling kan worden overgegaan op een hogere dosering. Net als bij andere opiaten met gereguleerde afgifte moet de patiënt de beschikking hebben over een snelwerkend oraal of parenteraal morfinepreparaat bij doorbraakpijn (5). Als een patiënt regelmatig deze aanvullende morfine nodig blijkt te hebben, dan kan de sterkte van de pleister worden verhoogd.

Bij een toename van de pijn is het in theorie niet raadzaam de pleister eerder dan de voorgeschreven 72 uur te vervangen. De



Bij hogere huidtemperaturen - zoals bij koorts - worden verhoogde plasmaspiegels bereikt. Pas dan op voor overdosering.

pleister levert immers een bepaalde hoeveelheid fentanyl per uur af, zodat van het verhogen van de sterkte van de pleister meer effect mag worden verwacht. In de praktijk blijkt dat bij sommige patiënten de pleister al na 48 uur is uitgewerkt. Het gaat dan om patiënten die klagen over een geleidelijke toename van de pijn na 48 uur, terwijl zij de eerste twee dagen na het opplakken van de pleister een goede pijnstilling hadden. In dat geval is vervangen van de pleister om de 48 uur toegestaan.

• **Bijwerkingen en indicaties.** Bij het verwijderen van de pleister duurt het ongeveer 17 uur voordat de plasmaspiegel van fentanyl is gehalveerd. Dit is van belang bij het optreden van bijwerkingen. Als de behandeling met fentanyl wordt gestaakt in verband met intoxicatie, dan moet de patiënt eventueel een aantal keren worden behandeld met een injectie naloxon tot de plasmaspiegel voldoende is gedaald.

De bijwerkingen van fentanyl zijn dezelfde als die van morfine. Vermoedelijk treden bij fentanyl minder obstipatie, misselijkheid, braken en andere bijwerkingen op dan bij gebruik van andere opiaten (6,7). Toch is het raadzaam om ook bij gebruik van de pleister profylactisch laxantia te gebruiken en dieetmaatregelen te nemen.

Het gebruik van de fentanylpleister kan uitkomst bieden voor patiënten met chronische continue pijn die een sterk opioïd vereist. Vooral patiënten met pijn als gevolg van kanker en andere ongeneeslijke aandoeningen als aids komen hiervoor in aanmerking. Maar ook andere patiënten met chronische benigne pijn worden steeds vaker behandeld met opiaten. Vanwege de langere opbouw van de gewenste plasmaspiegel - zoals overigens eveneens bij andere opiaatpreparaten met gereguleerde afgifte (MS

Contin® en Kapanol®) - is Durogesic® niet geschikt voor patiënten met acute pijn, bijvoorbeeld postoperatieve pijn.

De fentanylpleister komt vooral in aanmerking bij patiënten bij wie de orale of rectale toediening van opiaten onmogelijk is of op grote problemen stuit. Dit is bijvoorbeeld het geval bij patiënten met slikklachten, onaanvaardbare bijwerkingen van orale morfine, en bij misselijkheid of braken.

De pleister kan ook een tijdelijke oplossing zijn als patiënten misselijk zijn als gevolg van bijvoorbeeld cytostatica; bij het verdwijnen van de misselijkheid kan de patiënt weer overgaan op orale morfine.

• **Gebruiksaanwijzing.** De fentanylpleister kan door de patiënt zelf of de mantelzorger worden opgeplakt. Veel aandacht is besteed aan schriftelijk informatie- en instructiemateriaal voor patiënten, verpleegkundigen en artsen.

Was na het opbrengen van de pleister de handen. Huidirritaties treden zelden op en de patiënt mag gewoon douchen.

Een kritische kanttekening is echter op zijn plaats over de gebruiksvriendelijkheid van de pleister. De beschermfolie die het semipermeabele membraan en de kleeflaag van de pleister in de verpakking beschermt is moeilijk te verwijderen, in het bijzonder voor de slechter ziende patiënt. Knippen in de pleister mag niet.

De verwijderde fentanylpleister moet terug naar de apotheek om daar vernietigd te worden.

Werkingsduur van pijnstillers

Bij het voorschrijven en toedienen van pijnstillers is het belangrijk rekening te houden met de werkingsduur van het medicament. Analgetica hebben een optimaal effect als de plasmaspiegel in het bloed gehandhaafd

blijft tussen het niveau waarop pijnstilling plaatsvindt en het niveau waarop bijwerkingen optreden. Paracetamol bijvoorbeeld, heeft een werkingsduur van 4 tot 6 uur. Om een optimaal effect te bereiken moet paracetamol daarom om de 4 uur worden ingenomen.

Een ander voorbeeld is morfine-sulfaat met gereguleerde afgifte (MS Contin®, Noceptin®, Kapanol®) met een werkingsduur van 12 uur. Dat moet dan ook maar tweemaal daags worden ingenomen met een interval van 12 uur om een continue pijnstilling mogelijk te maken. Krijgt de patiënt bijvoorbeeld morfinedrank, waarbij immers geen sprake is van gereguleerde afgifte, dan is de werkingsduur ten hoogste 4 uur en krijgt hij zijn medicijn dus 6 x daags.

Bij het toedienen van een pijnstiller dient de verpleegkundige dus te weten hoe lang deze werkt. Pijnstillers moeten 'op de klok' (vaste tijden, gelijkmatig verdeeld over een etmaal) worden gegeven. Vaak worden pijnstillers 'zo nodig' voorgeschreven. Ga in dat geval na wat het doel van de pijnstiller is. Om continue pijnstilling te bereiken, is toediening 'op de klok' nodig. Als de pijnstiller is bedoeld om een aanval van pijn te onderdrukken, dan moet de pijnstiller op geleide van de pijn die de patiënt aangeeft worden toegediend. Het is absoluut nooit de bedoeling dat de verpleegkundige in plaats van de patiënt zelf bepaalt of de pijn nu erg genoeg is om een pijnstiller te geven. ■

Paul Vogelaar, verpleegkundig specialist, Pijncentrum Academisch ziekenhuis Nijmegen St Radboud.
B.J.P. Crul, anesthesioloog, coördinator Pijncentrum Academisch Ziekenhuis Nijmegen St Radboud.

Literatuur

- (1) Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing. Consensus en syllabus 'Verpleegkunde bij pijn'. Utrecht: CBO, 1994
- (2) Dingemans W.A., Groenman N.H., Van Kleef M. (red.), Pijn en pijnbehandeling, een basaal onderwijscurriculum. Maastricht, Universitaire Pers Maastricht, 1993
- (3) Gourlay G.K., Plummer J.L., Cherry D.A., Onley M.M., A Comparison of Kapanol (a New Sustained-Release Morphine Formulation), MST Continus, and Morphine Solution in Cancer Patients: Pharmacokinetic Aspects of Morphine and Morphine Metabolites. Progress in Pain Research and Management, 1994; 2: 631-643
- (4) HWang S.S., Nichols K.C., Southam M., Transdermal permeation: physiological and physicochemical aspects. In: Lehmann K.A., Zech D. (red.), Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. Journal of Pain and Symptom Management, 1992;7:58-16
- (5) Klaus A., Lehmann K.A., Zech D, Transdermal fentanyl: clinical pharmacology. Journal of Pain and Symptom Management, 1992;7:58-16
- (6) Slappendel R., Lako S.J., Crul B.J.P., Gastrointestinal side effect diminishes after switch over from morphine to transdermal fentanyl. Annals of Oncology, 1994;5:58,abstr.P1004:200
- (7) Amedzai S., Brooks D.J., Transdermal fentanyl versus oral morphine in the treatment of cancer pain. Palliative Medicine, 1996;10(1):60-61.